

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Zur Sicherheit der "Kortisonfreien
Rheumaschmerzmittel" (NSAR)**

Graninger W

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2005; 12 (3), 77-79

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Zur Sicherheit der „Kortisonfreien Rheumaschmerzmittel“ (NSAR)

Winfried Graninger

Langzeitstudien über die Sicherheit der traditionellen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und der moderneren Coxibe (Cyclooxygenase-2-spezifische NSAR) haben ein erhöhtes kardiovaskuläres und renales Risiko während der Langzeitanwendung in hohen Dosen erwiesen. Obwohl aus statistischer Sicht die Risikoerhöhung moderat ist, erfordert die lebensbedrohliche Natur der kardiovaskulären Nebenwirkungen beim individuellen Patienten erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich einer existierenden Prädisposition für kardiovaskuläre, renale oder gastrointestinale Nebenwirkungen bei jeglicher NSAR-Therapie. Trotz der derzeitigen negativen Schlagzeilen haben die Coxibe Vorteile hinsichtlich der gastrointestinalen Sicherheit, was zur vorsichtigen Anwendung bei Patienten führen soll, die auf eine verbesserte Lebensqualität durch eine effektive analgetische Behandlung ohne Anwendung von Opioiden Wert legen.

Long-term studies about the safety of both the traditional non-steroidal antiinflammatory compounds (NSAID) and their modern coxib (cyclooxygenase-2-specific NSAID) variants have revealed an increased cardiovascular and renal safety risk during the long-term application of high doses of these compounds. Although the elevation of these risks is quite moderate in size when seen from a statistician's view, the life-threatening nature of the cardiovascular side effects mandates a high attention level with regard to existing predispositions for cardiovascular, renal or gastrointestinal side effects in a given individual candidate for any NSAID-therapy. Despite their current negative publicity, the coxibs will sustain their gastrointestinal safety advantages, leading to careful use in patients who want to obtain an increase in their quality of life by means of effective non-narcotic analgesic treatment. J Miner Stoffwechs 2005; 12: 77–79.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) gehören zu den meist verwendeten Medikamenten, wiewohl die statistisch-quantitative Beurteilung der „effect size“ der analgetischen Wirkung mit 0,23 nicht eine komplette Schmerzfreiheit für alle Patienten versprechen kann [1]. Die unspezifische Hemmung der Prostaglandinsynthese durch die traditionellen Substanzen wie Diclofenac, Ibuprofen oder Naproxen bringt ein Risiko von bis zu 2 % klinisch wichtiger Magen- und Duodenalschleimhautblutungen mit sich. Durch die Entwicklung der für das Isoenzym COX-2 spezifischen Prostaglandinsynthetasehemmer (Coxibe, z. B. Rofecoxib) wurde eine Verminderung der schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen möglich. Mit diesen modernen Arzneimitteln wurden sehr große und langdauernde Studien über die Arzneimittelsicherheit möglich, die die Vermehrung des Risikos für kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen der traditionellen und der COX-2 spezifischen NSAR in das Aufmerksamkeitsfeld der Öffentlichkeit brachten. Bei der (in der richtigen Indikation sehr segensreichen) Verordnung von Schmerzmitteln muß man seit jeher auf kardiale, renale und gastrointestinale Risikofaktoren achten. Die möglichst kurzfristige Verwendung der NSAR/Coxibe und die Beachtung möglicher Therapiealternativen wird empfohlen. Der Vorteil einer größeren Sicherheit der Coxibe bei gastrointestinalen und hämorrhagischen Risiken wird die weitere Verwendung von Celecoxib und Lumiracoxib mit eventuell gleichzeitiger Gabe von Magenprotektiva bei Patienten mit erhöhtem GI-Risiko erfordern.

NSAR: wirksam, billig, aber nicht magenfreundlich

Nichtsteroidale Antirheumatika sind effektive und sehr häufig verwendete Medikamente zur Schmerzbehandlung mit einer großen Indikationsbreite, die von der Kniegelenksarthrose bis zur Fingerpolyarthrititis reicht.

Die wohlbekannte gastrointestinale Toxizität der NSAR (Tab. 1) führt zu Dyspepsie, in 40 % der chronischen Be-

Tabelle 1: Risikofaktoren für NSAR-bedingte Magen-Darmschäden [6]

- Alter
- Ulkusanamnese
- Hohe NSAR-Dosen
- Steroid/Antikoagulantienmedikation
- Thrombozytenaggregationshemmer

nutzer zu endoskopischen [2, 3] und schließlich auch in 2 % pro Jahr zu klinisch relevanten, blutenden und perforierenden Schleimhautulzerationen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt [4]. Auch das NSAR Aspirin (ASS) führt schon in einer Dosierung von nur 130 mg/d bei 47 % einer asymptomatischen Kohorte zu Ulzerationen [5].

COX-2 spezifische Rheumamittel: die „Coxibe“

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen führten zu pharmakologischen Weiterentwicklungen wie etwa des Celecoxib, Rofecoxib und Lumiracoxib. Diese Substanzen (die „Coxibe“) hemmen in pharmakologischen Dosen nur das Isoenzym Cyclooxygenase-2 (COX-2) an der Prostaglandinherstellung, während die traditionellen NSAR (tNSAR, z. B. Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Lornoxicam) die Prostaglandinsynthese sowohl durch die Inhibition der COX-2 am Ort der Entzündung als auch durch die Hemmung der COX-1 (die durch die Produktion gefäßdilatierender Prostaglandine an der Magenschleimhaut protektiv wirkt) bremsen. Solchermaßen kann mit den Coxiben bei identer analgetischer und antiphlogistischer Wirkung (durch die COX-2-Hemmung) eine verminderte Ulzerogenität (durch die erhaltene, benefizielle COX-1-medierte Durchblutung und Prostaglandinsynthese in der Magenschleimhaut) erzielt werden.

Dieser Effekt wurde in großen Studien mit den genannten Coxiben über viele Monate Einnahmedauer auch belegt, wobei die gleichzeitige Einnahme von ASS den statistischen „Schutzeffekt“ von Celecoxib verminderte, während Lumiracoxib auch bei ASS-Einnahme noch günstiger abschnitt als die tNSAR [7–9]. Da die schmerzstillende Wirkung der Coxibe in gleichem Ausmaß wie bei den tNSAR besteht, erfolgte eine durch intensives Marketing begleitete Umstellung vieler PatientInnen auf Rofecoxib (Vioxx®) und Celecoxib (Celebrex®).

Aus der Klinischen Abteilung für Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. W. Graninger, Klin. Abteilung f. Rheumatologie, Medizinische Universitätsklinik, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, E-mail: Winfried.graninger@klinikum-graz.at

Erhöhtes thrombogenes Potential durch Prostaglandinhemmung

Bei der Verträglichkeitsprüfung von Rofecoxib war eine im Vergleich zur Vergleichssubstanz Naproxen erhöhte Anzahl von Myokardinfarkten zu beobachten [7]. In der Folge wurde insbesondere anhand zusätzlicher großer Tumorpräventionsstudien klar, daß Rofecoxib bei hochdosierter Dauereinnahme eine Erhöhung der Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen mit sich brachte und das Präparat wurde vorläufig vom Markt genommen [10, 11]. In Zahlen ausgedrückt fand sich in den anschließenden epidemiologischen Studien zum Beispiel ein 1,8fach höheres Risiko für Rofecoxib-Patienten, wegen eines Myokardinfarktes hospitalisiert zu werden [12, 13]. Als Erklärungsmodell wurde die Hypothese generiert, daß die Coxibe durch die – im Vergleich zu den tNSAR – fehlende Thromboxansyntheseinhibition und durch die (allen NSAR eigene) Hemmung der Prostazyklinsynthese am Endothel eine dieser Substanzgruppe eigene thrombogene Wirkung haben [14–16]. Ob nicht eine Prostazyklinhemmung alleine oder in Kombination mit der tNSAID-eigenen Thromboxanwirkung pathogen sein kann, bleibt derzeit noch unklar.

Ein prothrombotischer Klasseneffekt – für NSAR und Coxibe?

Die Evidenz eines erhöhten thromboembolischen Risikos durch die Langzeiteinnahme hoher Dosen von Coxiben erstreckt sich über das Rofecoxib hinaus. Auch mit Celecoxib wurde in einer klinischen Studie zur Prävention von Kolonpolypen ein erhöhtes Risiko gefunden und die Studie wurde daher beendet [17, 18]. Die Erhebung des kardiovaskulären Risikos durch retrospektive, epidemiologische Studien ergibt ebenfalls eine größere Inzidenz von Infarkten bei Rofecoxib-Verwendern [13, 19–22]. Für das noch nicht vermarktete Lumiracoxib bestand in einer großen Langzeitstudie über ein Jahr keine statistische Risikoerhöhung für Infarkte, in einigen Subgruppen wies jedoch die kleine absolute Zahl an kardialen Ereignissen auf einen möglichen Trend, der noch längerer Beobachtung bedarf [23]. Die Risikoerhöhung für Celecoxib in epidemiologischen Studien ergibt wechselnde Beurteilungen [20, 24], und schließlich wurde auch für die tNSAR inklusive Naproxen eine Risikoerhöhung errechnet [10, 25, 26].

In der Zusammenschau der vorhandenen Daten hat sich die Europäische Gesundheitsbehörde entschlossen, die Faktenlage bei den tNSAR zum Ziel weiterer Erhebungen zu machen und die Warnung vor dem kardiovaskulären Risiko bei der Verwendung der weiterhin zugelassenen Coxibe beizubehalten [27]. Sie folgte damit der amerikanischen FDA-Empfehlung [28]. Das Valdecoxib bleibt weiterhin wegen Hautreaktionen vom Markt suspendiert, während die parenterale Prodrug Parecoxib mit der Kon-

traindikation bei aortokoronarem Bypass verkauft werden darf. Ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz wurde nur für Rofecoxib, nicht aber für Celecoxib gefunden [29–31].

Von Chirurgen außerhalb der koronaren Bypasschirurgie wird perioperativ eine analgetische Medikation mit Coxiben, welche die Thrombozyten-mediierte Blutstillung nicht beeinträchtigen, sehr geschätzt [32, 33].

Niere und NSAR

Prostaglandine spielen bei der Aufrechterhaltung der Nierenfunktion bei Gesunden nur eine untergeordnete Rolle, dies kann sich im Falle von Volumendepletion oder Nierenerschädigung aber rapid ändern. Die Inzidenz schwerer renaler Beeinträchtigungen bei NSAR-Gabe beträgt immerhin 1–5 % und wird weithin unterschätzt [34]. Die renalen Effekte von tNSAR oder Coxiben sind analog [35, 36]. Beide Substanzklassen können eine arterielle Hypertonie hervorrufen oder verschlechtern.

Magenschutz

Zur Verhinderung der gastrointestinalen NSAR-Effekte besteht neben der Verwendung der Coxibe auch die Möglichkeit einer oralen Prostaglandinsubstitution mit (dem allerdings selbst mit gastrointestinalen Mißempfindungen behafteten) Misoprostol [4] oder die Verhinderung der Säureproduktion durch sehr hoch dosierte H₂-Antagonisten oder durch die bewährten Protonenpumpenhemmer (PPI) [37]. Eine US-amerikanische pharmakoökonomische Auswertung beschrieb die Kombination von tNSAR und PPI bei Risikopatienten als die billigste erfolgreiche Strategie [38]. Die Gabe von Esomeprazol wurde als symptomatisch wirksam auch bei Coxib-Medikation beschrieben [39].

Lebensqualität durch schmerzfreie Beweglichkeit

Das Ziel der analgetischen Behandlung bei Schmerzen im Bewegungsapparat ist die Erhaltung der Lebensqualität. Gerade bei chronischen Rheumaschmerzen, wie etwa bei degenerativen Prozessen (Arthrose), im besonderen aber auch bei der chronischen Polyarthrit und beim M. Bechterew, sind NSAR eine unverzichtbare Option [40], die oft nicht durch Operationen, mechanische Therapien, Trainingstherapien oder durch blande Analgetika (Paracetamol, Opiate) ersetzt werden kann. Bei den Spondylarthritiden wird über die Schmerzstillung hinaus neuerdings wieder eine Verögerung des strukturell-radiologischen Krankheitsfortschrittes durch ständige NSAR- (Celecoxib-) Einnahme diskutiert [41]. Bei Beachtung der Kontraindikationen (Tabelle 2) und bei sorgfältiger Begleitung der Patienten haben die „Kortisonfreien Rheumaschmerzmittel“ ein hervorragend gutes Kosten/Nutzenrisiko. Die Diskussion um die Arzneimittelsicherheit sollte bei aller guten Vorsicht nicht zur schmerzbedingten Immobilität und Invalidität der oft alten Patienten führen.

Literatur:

1. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slördal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2004; 329: 1317.
2. Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. NSAID-induced gastroduodenal damage: is prevention needed? A review and metaanalysis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 238–43.

Tabelle 2: EMEA-Empfehlungen 27. Juni 2005

Kontraindikationen für Coxibe

- Koronare Herzerkrankung
- Ischämischer Insult
- PAVK

Vorsicht bei Coxiben (und NSAR)

- Hypertonie
- Nierenkrankheiten
- Hyperlipidämie, Diabetes, Rauchen

Niedrigste Dosis, kürzeste Dauer

3. Maiden L, Bjarnason I, Gonzalez J, Thjodleifsson B, Theodors A. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172–8.
4. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241–9.
5. Niv Y, Battler A, Abuksis G, Gal E, Sapoznikov B, Vilkin A. Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 78–80.
6. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2093–9.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
8. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
9. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 665–74.
10. Jones SC. Relative thromboembolic risks associated with COX-2 inhibitors. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1249–59.
11. Burnier M. The safety of rofecoxib. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 491–9.
12. Johnsen SP, Larsson H, Sørensen HT, Tarone RE, McLaughlin JK et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 978–84.
13. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Egger PM. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: Cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021–9.
14. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433–42.
15. FitzGerald GA. COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nature Rev Drug Discovery* 2003; 2: 879–90.
16. Cheng Y, Austin SC, Rocca B, Koller BH, Coffman TM, Gresser T et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science* 2002; 296: 539–41.
17. US Food and Drug Administration. FDA Statement on the Halting of a Clinical Trial of the Cox-2 Inhibitor Celebrex. 2005. <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01144.html>
18. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071–80.
19. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071–3.
20. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The Risk for Myocardial Infarction with Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Population Study of Elderly Adults. *Ann Intern Med* 2005; Feb 8; [Epub ahead of print].
21. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005; 142: 157–64.
22. Graham DJ, Campen D, Shoor S, Hui R, Spence M, Cheetham C et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: Nested case-control study. *Lancet* 2005; 365: 475–81.
23. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 675–84.
24. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Kiyota Y, Levin R, Mogun H et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068–73.
25. Singh G, Mithal A, Triadafilopoulos G. Both Coxibs and non-selective NSAIDs increase the risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl III): 85.
26. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1366.
27. European Medicines Agency. European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. 27-6-2005. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20776605en.pdf>
28. US Food and Drug Administration. COX-2 Selective (includes Bextra, Celebrex, and Vioxx) and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). 15-4-2005. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/default.htm>
29. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 677–80.
30. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: A population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363: 1751–6.
31. Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ* 2005; 330: 1370.
32. Reuben SS, Connelly NR. The perioperative use of cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal antiinflammatory drugs may offer a safer alternative. *Anesthesiology* 2004; 100: 748.
33. Marret E, Bonnet F, Flahault A, Samama CM. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: Meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesthesiology* 2003; 98: 1497–502.
34. Juby G, Davis P. Utility of published guidelines on the use of NSAIDs in the elderly. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl III): 485.
35. DeMaria AN, Weir MR. Coxibs - Beyond the GI tract: Renal and cardiovascular issues. *J Pain Symptom Man* 2003; 25 (suppl 2): XX.
36. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133: 1–9.
37. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000; 27: 2203–14.
38. Spiegel BMR, Chiou CF, Ofman JJ. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: Cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthr Care Res* 2005; 53: 185–97.
39. Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND, Jones R, Sung JJ, Lsgnstro?m G et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1028–36.
40. Rabenda V, Burlet M, Ethgen O, Reginster JY, Raeman F, Belaiche J. A naturalistic study of the determinants of health related quality of life improvement in osteoarthritic patients treated with non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 688–93.
41. Wanders A, Heijde DV, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756–65.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)